



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 497**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 31/515** (2006.01)

**A61K 31/5513** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04763834 .1**

86 Fecha de presentación : **05.08.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1658055**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Forma galénica a prueba de una utilización abusiva.**

30 Prioridad: **06.08.2003 DE 103 36 400**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es: **Bartholomäus, Johannes;**  
**Kugelman, Heinrich y**  
**Arkenau-Maric, Elisabeth**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 285 497 T3

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Forma galénica a prueba de una utilización abusiva.

La presente invención se refiere a una forma galénica a prueba de una utilización abusiva termoconformada sin extrusión que, además de uno o más principios activos potenciales de ser utilizados de forma abusiva (A), y en caso dado sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles (B), también contiene como mínimo un polímero sintético o natural (C) y, en caso dado, como mínimo una cera (D), presentando tanto el componente (C) como el componente (D) incluido, en caso dado, una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N, y también se refiere a un procedimiento para la producción de la forma galénica según la invención.

Numerosos principios activos farmacéuticos pueden ser de potencial abuso, además de tener una excelente eficacia en su campo de aplicación correspondiente; es decir, pueden ser utilizados por una persona para provocar efectos que no corresponden a su uso previsto.

Por ejemplo, los opiáceos, que presentan una alta eficacia para combatir dolores fuertes a muy fuertes, con frecuencia se emplean como drogas para provocar estados de euforia.

Para abusar de tales sustancias, el sujeto tritura, por ejemplo en un mortero, las formas galénicas correspondientes tales como tabletas o cápsulas, extrae el principio activo del polvo obtenido con ayuda de un líquido preferentemente acuoso y se administra la solución resultante por vía parenteral, en particular por vía intravenosa, en caso dado después de haberla filtrado con un algodón o con celulosa. En comparación con una ingestión oral abusiva, con este tipo de administración se produce una aceleración adicional de la afluencia del principio activo, con el resultado deseado por el sujeto abusador, a saber: la “subida”. Esta “subida” también se logra cuando la forma galénica pulverizada se administra vía nasal, esto es cuando se esnifa. Dado que las formas galénicas orales retardadas que contienen principios activos de potencial abuso normalmente no producen la “subida” deseada por el sujeto abusador, incluso en caso de una ingestión oral de cantidades abusivamente altas, las formas galénicas se trituran y de ellas se extraen los principios activos.

Para evitar el abuso, en el documento US-i4-4,070,494 se propone añadir un producto hinchable a la forma farmacéutica. Éste se hincha al añadir agua durante la extracción del principio activo y hace que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

La tableta de varias capas dada a conocer en el documento WO 95/20947, que presenta el principio activo potencial de abuso y como mínimo un formador de gel separados en cada caso en capas diferentes, se basa en un planteamiento correspondiente al indicado más arriba para evitar el abuso por vía parenteral.

El documento WO 031015531 A2 da a conocer otro planteamiento para evitar el abuso por vía parenteral. En dicho documento se describe una forma farmacéutica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente disuasivo. El color, que se libera por una manipulación impropia de la forma farmacéutica, tiene como objeto hacer que el abusador desista de utilizar esta forma farmacéutica manipulada.

Otra posibilidad conocida para dificultar el abuso consiste en añadir a la forma farmacéutica antagonistas de los principios activos de la forma farmacéutica, por ejemplo naloxona o naltrexona en el caso de opiáceos, o compuestos que producen reacciones de rechazo fisiológicas, por ejemplo Radix Ipecacuanha = ipecacuana.

Pero dado que para el abuso en la mayoría de los casos es necesario pulverizar las formas galénicas con un principio activo adecuado para el abuso, el objetivo de la presente invención consistía en dificultar o impedir la pulverización de la forma farmacéutica que precede al abuso con los medios normalmente disponibles para un abusador potencial y, en consecuencia, poner a disposición una forma galénica sólida para principios activos potenciales de abusar de ellos que garantice el efecto terapéutico deseado en caso de una administración conforme a lo prescrito, pero cuyos principios activos no se puedan convertir en una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización.

Este objetivo se resuelve mediante la preparación de la forma galénica a prueba de abuso termoconformada sin extrusión según la invención que, además de uno o más principios activos potenciales de que se abuse de ellos (A), también contiene como mínimo un polímero sintético o natural (C) y en caso dado como mínimo una cera (D), presentando tanto el componente (C) como el componente (D) incluido en caso dado una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.

Utilizando polímeros con la resistencia mínima a la rotura arriba indicada (medida tal como se indica en la solicitud), preferentemente en cantidades tales que la forma galénica también presente dicha resistencia mínima a la rotura de como mínimo 500 N, se logra que no se pueda pulverizar la forma galénica con los medios habituales y, con ello, se dificulta considerablemente o se evita el abuso subsiguiente.

Sin una trituración suficiente no puede realizarse una administración parenteral, sobre todo intravenosa, inocua, o la extracción del principio activo dura demasiado para el sujeto abusador. Una ingestión oral abusiva no provoca ninguna “subida”, ya que no se produce ninguna liberación espontánea.

De acuerdo con la invención, por "trituration" se entiende la pulverización de la forma galénica con los medios habituales normalmente disponibles para un sujeto abusador, por ejemplo un mortero y una mano de mortero, un martillo, un mazo u otro medio habitual para pulverizar aplicando fuerza.

- 5 Por consiguiente, la forma galénica según la invención es adecuada para impedir el abuso por vía parenteral, nasal y/u oral de principios activos, preferentemente de principios activos farmacéuticos de los que se puede pensar un potencial abuso.

- 10 Los principios activos farmacéuticos potenciales de ser abusados de ellos, al igual que las cantidades a utilizar de los mismos y los procedimientos para su producción, son conocidos por los especialistas y pueden estar contenidos en la forma galénica según la invención como tales, en forma de sus derivados correspondientes, en particular de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular en forma de sus sales o solvatos correspondientes, como racematos o estereoisómeros. La forma galénica según la invención también es adecuada para la administración de varios principios activos farmacéuticos en una sola forma  
15 farmacéutica. Preferentemente, la forma galénica sólo contiene un principio activo determinado.

La forma galénica según la invención es particularmente adecuada para evitar el abuso de como mínimo un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo que incluye opioides, tranquilizantes, preferentemente benzo-  
20 diazepinas, barbitúricos, estimulantes y otros narcóticos.

- La forma galénica según la invención es perfectamente adecuada para impedir el abuso de opioides, tranquilizantes o de otros narcóticos seleccionados de entre el grupo que incluye N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfe-  
25 pramona), (±)-a-metilfenetilamina (anfetamina), 2-(a-metilfenetilamino)-2-fenilacetoniitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfinina, becitrámida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-cloro-fenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-7a-[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, carbamato de (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilo (camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-il-amina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tien  
30 [2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1aH,5aH)-tropanocarboxilato] (cocaína), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6a-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), \*ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro 5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3l)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromorfamida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampridina, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (diazepam), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6a-morfinaol (dihidrocódeína), 4,5a-epoxi-17-metil-3,6a-morfinaol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo  
35 [c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etil metil tiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] (etiloflasepato), 4,5a-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfina-6a-ol (etil morfina), etonitaceno, 4,5a-epoxi-7a-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-etanomorfina-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α-metilfeniletilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α-metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]  
40 oxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinaol (hidrocodona), 4,5a-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinaol (hidromorfona), hidroxiptetidina, isometadona, hidroxi-metilmorfinaol, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazin[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-il-acetato (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinaol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetil)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-cloro-fenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)-α-metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-propiltrimetilen-dicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, N,a-dimetilfenetilamina (metanfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona (metacualona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilonina), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzohidril-sulfonil)acetamida (modafinilo), 4,5a-epoxi-17-metil-7-morfina-3,6a-diol (morfina), mirofina, (±)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10α-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dime-  
65 til-6H-dibenzo[b, d]piran-9(6aH)-ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-

1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahydro-2-metil-11b-feniloxazol[3,2-*d*][1,4]-benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pemolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital),  $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), alcohol  $\alpha$ -(2-piperidil)benzohidrílico (pipradol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidimetil)-N-(2-piridil)propionamida, metil-[3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanoamido)piperidin]-propanoato] (remifentanilo), ácido 5-sec-butyl-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), N-[4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil]propionanilida (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroximetil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-1(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro 5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato) (tilidina (*cis* y *trans*)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazol[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobencilo)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (1*R*,3*R*,6*R*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1,3-diol, preferentemente en forma de racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-*D*)-metilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometilciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometilciclohex-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-*d*)-metilaminometil-1-hidroxiciclohexilfenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, y también los compuestos estereoisoméricos correspondientes, en cada caso sus derivados correspondientes, en particular amidas, ésteres o éteres, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos, de forma especialmente preferente sus clorhidratos.

La forma farmacéutica según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado de entre el grupo que incluye oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol y sus derivados o compuestos fisiológicamente compatibles, preferentemente sus sales y solvatos, preferiblemente sus clorhidratos.

La forma galénica según la invención también es especialmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado de entre el grupo que incluye (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1*R*,3*R*,6*R*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferentemente clorhidratos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros y racematos fisiológicamente compatibles, y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferentemente éteres, ésteres o amidas.

En los documentos EP-A-693475 y EP-A-780369 se describen estos compuestos y sus procedimientos de preparación.

Para lograr la resistencia a la rotura necesaria de la forma galénica según la invención se utiliza como mínimo un polímero sintético o natural (C) con una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N, medida de acuerdo con el método dado a conocer en la presente solicitud. Para ello se utiliza preferentemente como mínimo un polímero seleccionado de entre el grupo que incluye óxidos de polialquileno, preferentemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrílico, sus copolímeros y mezclas de como mínimo dos de los polímeros mencionados. Preferentemente se utilizan óxidos de polialquileno termoplásticos de alto peso molecular. De forma especialmente preferente se utilizan óxidos de polietileno de alto peso molecular con un peso molecular de como mínimo 0,5 millones, preferentemente como mínimo de 1 millón a 15 millones, determinado a través de medidas reológicas. Estos polímeros presentan una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 cP, medida en solución acuosa al 5% en peso con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo n° 2 / velocidad de rotación: 2 r.p.m.), de 400 a 4.000 cP medida en solución acuosa al 2% con ayuda del viscosímetro arriba indicado (husillo n° 1 ó 3 / velocidad de rotación: 10 r.p.m.), o de 1.650 a 10.000 cP medida en solución acuosa al 1% con ayuda del viscosímetro arriba indicado (husillo n° 2 / velocidad de rotación: 2 r.p.m.).

Los polímeros se utilizan preferentemente en forma de polvo. Pueden ser solubles en agua.

Además, para lograr la resistencia a la rotura necesaria de la forma galénica según la invención se utiliza adicionalmente como mínimo una cera natural o sintética (D) con una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N, medida de acuerdo con el método dado a conocer en la presente solicitud. Son preferentes las ceras con un punto de reblandecimiento de como mínimo 60°C. De forma especialmente preferente se utiliza cera de carnauba y cera de abeja. De forma totalmente preferente se utiliza cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palmera carnauba y que presenta un punto de reblandecimiento de como mínimo 80°C. Si se utiliza adicionalmente el componente ceroso, éste se emplea junto con como mínimo un polímero (C) en cantidades tales que la forma galénica presente una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.

El componente (C) se utiliza preferentemente en una cantidad del 35 al 99,9% en peso, en especial de como mínimo el 50% en peso, de forma totalmente preferente de como mínimo el 60% en peso, con respecto al peso total de la forma galénica.

Como sustancias auxiliares (B) se pueden utilizar las sustancias auxiliares conocidas habituales para la formación de formas galénicas sólidas. Preferentemente, éstas consisten en plastificantes como polietilenglicol; sustancias auxiliares que influyen en la liberación del principio activo, preferentemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, preferiblemente polímeros hidrófilos, de forma totalmente preferente hidroxipropilcelulosa; y/o antioxidantes. Como antioxidantes se pueden mencionar: ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, de forma especialmente preferente butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y  $\alpha$ -tocoferol.

El antioxidante se utiliza preferentemente en cantidades de entre el 0,01 y el 10% en peso, preferiblemente de entre el 0,03 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la forma galénica.

Las formas galénicas según la invención se caracterizan porque, debido a su dureza, no pueden ser pulverizadas con ayuda de los medios de trituración de los que normalmente dispone un sujeto abusador, por ejemplo un mortero y una mano de mortero. De este modo queda prácticamente excluida la posibilidad de abuso por vía oral, parenteral, en particular intravenosa, o nasal. No obstante, para prevenir todo tipo de abuso posible de las formas galénicas según la invención, en una realización preferente las formas galénicas según la invención pueden contener, como sustancias auxiliares (B), otros agentes que dificulten o impidan el abuso.

Por consiguiente, la forma galénica a prueba de abuso según la invención, que junto con uno o más principios activos de abuso potencial también contiene como mínimo un polímero endurecedor (C) y en caso dado como mínimo una cera (D), puede contener además al menos uno de los siguientes componentes (a)-(e) como sustancias auxiliares (B):

(a) como mínimo una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o de la cavidad faríngea;

(b) como mínimo un agente de aumento de viscosidad que forma un gel en un extracto obtenido de la forma galénica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, gel que preferentemente se distingue visualmente al ser incorporado a otra cantidad de un líquido acuoso;

(c) como mínimo un antagonista para cada uno de los principios activos de posible abuso;

(d) como mínimo un emético;

(e) como mínimo un colorante como agente disuasivo;

(f) como mínimo una sustancia amarga.

Cada uno de los componentes (a) a (f) es adecuado por sí mismo para proteger adicionalmente la forma galénica según la invención contra el abuso. El componente (a) es adecuado preferentemente para proteger contra el abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente intravenosa; el componente (b) es adecuado preferentemente para proteger contra el abuso por vía parenteral, de forma especialmente preferente intravenosa, y/o nasal; el componente (c) es adecuado preferentemente para proteger contra el abuso por vía nasal y/o parenteral, de forma especialmente preferente intravenosa; el componente (d) es adecuado preferentemente para proteger contra el abuso por vía parenteral, de forma especialmente preferente intravenosa, y/u oral y/o nasal; el componente (e) es adecuado como agente disuasorio visual contra el abuso por vía oral o parenteral; y el componente (f) es adecuado para proteger contra el abuso por vía oral o nasal. Mediante el uso adicional según la invención de como mínimo uno de los componentes arriba mencionados se puede dificultar de modo aún más efectivo el abuso de las formas galénicas según la invención.

En una forma de realización, la forma galénica según la invención también puede contener una combinación de dos o más de los componentes (a)-(f), preferentemente (a), (b) y en caso dado (c) y/o (f) y/o (e), o (a), (b) y en caso dado (d) y/o (f) y/o (e).

En otra forma de realización, la forma galénica según la invención puede contener todos los componentes (a)-(f).

Si la forma galénica según la invención incluye el componente (a) contra el abuso, como sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o faríngea entran en consideración de acuerdo con la invención todas aquellas sustancias que, en caso de una administración a través de la cavidad nasal y/o faríngea, provoquen una reacción del cuerpo que sea o bien tan desagradable para el abusador que éste ya no quiera continuar la administración, por ejemplo escozor, o bien que dificulte la toma del principio activo correspondiente de modo fisiológico, por ejemplo aumentando la secreción nasal o provocando estornudos. Estas sustancias que normalmente irritan la cavidad nasal y/o faríngea también pueden provocar una sensación muy desagradable, llegando incluso a causar un dolor insoportable, en caso de una administración parenteral, principalmente intravenosa, de modo que el abusador ya no quiere o ya no puede continuar la toma.

Algunas sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o faríngea especialmente adecuadas son aquellas que provocan escozor, picor, ganas de estornudar, aumento de la secreción o una combinación de como mínimo dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades habituales a emplear de las mismas son conocidas en sí por los especialistas o se pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares.

Las sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o faríngea del componente (a) se basan preferentemente en uno o más componentes o en una o más partes de una planta de carácter como mínimo picante.

Los especialistas conocen sustancias picantes adecuadas, que se describen, por ejemplo, en “Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe” del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera como parte de la exposición.

Por “unidad de administración” se entiende una unidad de dosis separada o separable, por ejemplo una tableta o una cápsula.

Preferentemente, a la forma galénica según la invención se le puede añadir como componente (a) uno o más componentes de como mínimo una sustancia picante seleccionada de entre el grupo consistente en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (pimentón picante), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae (Erucae) Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (pimentón picante) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).

Los componentes de las sustancias picantes consisten preferentemente en compuestos *o*-metoxi(metil)fenol, compuestos amida de ácido, aceites de mostaza o compuestos sulfuro o derivados de ellos.

De forma especialmente preferente se utiliza como mínimo un componente de las sustancias picantes seleccionado de entre el grupo consistente en miristicina, elemicina, isoeugenol,  $\alpha$ -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicina, derivados de capsaicina como N-vainillil-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nomorcapsaicina, piperina, preferentemente trans-piperina, glucosinolatos, preferentemente basados en aceites de mostaza no volátiles, de forma especialmente preferente basados en aceite de mostaza *p*-hidroxibencílico, aceite de mostaza metilmercapto o aceite de mostaza metilsulfonílico, y compuestos derivados de estos componentes.

Preferentemente, la forma galénica según la invención puede contener las partes de plantas de carácter picante correspondientes en una cantidad entre el 0,01 y el 30% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,1 y el 0,5% en peso, en cada caso con respecto al peso total de la unidad de administración.

Si se utilizan uno o más componentes de las sustancias picantes correspondientes, su cantidad en una unidad de administración según la invención oscila preferentemente entre el 0,001 y el 0,005% en peso con respecto al peso total de la unidad de administración.

Otra posibilidad para prevenir el abuso de la forma galénica según la invención consiste en añadir a la misma, como componente adicional (b) contra el abuso de la forma farmacéutica, como mínimo un agente que aumente la viscosidad, formando un gel en un extracto obtenido de la forma galénica con ayuda de la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferentemente de un extracto acuoso obtenido de la forma galénica, gel que apenas se puede administrar sin riesgo y que, preferentemente, se distingue visualmente al incorporarlo a otra cantidad de líquido acuoso.

En el sentido de la invención, “distinguible visualmente” significa que el gel que contiene el principio activo, formado con ayuda de la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, al introducirlo en otra cantidad de líquido acuoso a 37°C, preferentemente con una aguja hipodérmica, sigue siendo esencialmente insoluble y coherente y no se puede dispersar de forma sencilla, lo cual permitiría una administración sin riesgo vía parenteral, principalmente intravenosa. Preferentemente, la distinguibilidad visual dura como mínimo un minuto, preferentemente como mínimo 10 minutos.

El aumento de la viscosidad del extracto dificulta o incluso impide que éste pueda pasar por la aguja o ser inyectado. Si el gel sigue siendo distinguible visualmente, ello significa que el gel obtenido, al ser introducido en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo por inyección en sangre, primero se mantiene en forma de un hilo casi continuo que se divide en pequeños fragmentos por acción mecánica, pero que no se puede dispersar o disolver para que no pueda ser administrado sin riesgo vía parenteral, principalmente intravenosa. En combinación con como mínimo uno de los componentes (a) a (e) dado el caso presentes, esto provoca también un escozor molesto, vómitos, un sabor desagradable y/o una disuasión visual.

En consecuencia, una administración vía intravenosa de tal gel muy probablemente provocaría una obstrucción de los vasos generando graves daños para la salud del sujeto abusador.

Para comprobar si el agente que permite aumentar la viscosidad es adecuado para ser utilizado como componente (b) en la forma galénica según la invención, el principio activo se mezcla con el agente de aumento de la viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si se forma un gel que satisface los requisitos arriba indicados, el agente de aumento de viscosidad en cuestión es adecuado como disuasorio o inhibidor adicional contra el abuso de las formas galénicas según la invención.

Cuando se añade el componente (b) a la forma galénica según la invención, preferentemente se utilizan uno o más agentes que aumentan la viscosidad seleccionados de entre el grupo que incluye celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa de sodio (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa de sodio (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferentemente de cítricos o manzana (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C\*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma Gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), goma tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato de sodio, tragacanto, tacamaca (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado Welan Gum (K1A96), goma xantano (Xantural 180®). Los xantanos son especialmente preferentes. Las denominaciones indicadas entre paréntesis son los nombres comerciales con los cuales se distribuyen en el mercado los materiales correspondientes. En general, una cantidad entre el 0,1 y el 20% en peso, de forma especialmente preferente entre el 0,1 y el 15% en peso, con respecto al peso total de la forma galénica, del o los agentes de aumento de la viscosidad mencionados es suficiente para satisfacer los requisitos arriba indicados.

Si están previstos, los agentes de aumento de viscosidad del componente (b) están incluidos en la forma galénica según la invención preferentemente en cantidades  $\geq 5$  mg por unidad de administración, es decir, por unidad de dosis.

En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención, como componente (b) se utilizan aquellos agentes de aumento de la viscosidad que, durante la extracción a partir de la forma galénica con la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, formen un gel que incluya burbujas de aire. Los geles así obtenidos se caracterizan por un aspecto turbio, que también previene ópticamente al abusador potencial y le disuade de su administración por vía parenteral.

En caso dado, el componente (C) también puede servir como agente de aumento de viscosidad adicional formando un gel con ayuda de la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso.

También es posible formular los agentes de aumento de la viscosidad y el resto de los componentes en lugares separados físicamente entre sí en la forma galénica según la invención.

Además, para prevenir y proteger contra el abuso de la forma galénica según la invención, ésta puede incluir el componente (c), es decir, uno o más antagonistas del principio o los principios activos potenciales de abuso. Los antagonistas se disponen preferentemente en un lugar separado físicamente de los demás componentes de la forma galénica según la invención y no desarrollan ningún efecto si ésta se utiliza conforme lo prescrito.

Los antagonistas adecuados para impedir el abuso de los principios activos son conocidos en sí por los especialistas y pueden estar incluidos en la forma galénica según la invención como tales o en forma de sus derivados correspondientes, principalmente de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos adecuados fisiológicamente compatibles, principalmente en forma de sales o solvatos.

Si el principio activo incluido en la forma galénica es un opioide, como antagonistas entran en consideración aquellos seleccionados de entre el grupo que incluye naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina, en cada caso en forma de un compuesto adecuado fisiológicamente compatible, principalmente en forma de base, sal o solvato. Si está prevista la inclusión del componente (c), los antagonistas correspondientes se utilizan preferentemente en una cantidad  $\geq 1$  mg, en especial en una cantidad de 3 a 100 mg, de forma totalmente preferente en una cantidad de 5 a 50 mg por forma farmacéutica, es decir, por unidad de dosis.

Si la forma galénica según la invención presenta como principio activo un estimulante, preferiblemente el antagonista es un agente neuroléptico, preferentemente como mínimo un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

Preferentemente, la forma galénica según la invención presenta estos antagonistas en la dosificación terapéutica habitual conocida por los especialistas, en especial en una cantidad entre el doble y el triple de la dosis habitual por unidad de dosis.

5 Si la combinación para prevenir y proteger la forma galénica según la invención contra el abuso incluye el componente (d), puede presentar como mínimo un emético, que se dispone preferentemente en un lugar separado físicamente de los demás componentes de la forma galénica según la invención y que no debería desarrollar ningún efecto en el cuerpo si ésta se utiliza conforme lo prescrito.

10 Los eméticos adecuados para impedir el abuso de un principio activo son conocidos en sí por los especialistas y pueden estar incluidos en la forma galénica según la invención como tales o en forma de sus derivados correspondientes, principalmente de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos adecuados fisiológicamente compatibles, principalmente en forma de sales o solvatos.

15 En la forma galénica según la invención se considera preferente un emético basado en uno o más componentes de Radix Ipecacuanhae (ipecacuana), preferiblemente basado en el componente emetina, tal como se describe, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera como parte de la exposición.

20 Preferentemente, la forma galénica según la invención puede contener como componente (d) el emético emetina, preferiblemente en una cantidad  $\geq 3$  mg, en especial  $\geq 10$  mg y de forma totalmente preferente en una cantidad  $\geq 20$  mg por forma farmacéutica, es decir, por unidad de dosis.

25 Para la protección contra el abuso según la invención también se puede utilizar preferentemente apomorfina como emético, en especial en una cantidad de 2:3 mg, en particular  $> 5$  mg y de forma totalmente preferente de 2:7 mg por unidad de dosis.

30 Si la forma galénica según la invención contiene el componente (e) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, utilizando un colorante de este tipo se provoca la coloración intensa de la solución acuosa correspondiente, en particular al intentar extraer el principio activo para su administración vía parenteral, principalmente intravenosa, que puede disuadir al potencial abusador. Mediante esta coloración también se puede evitar el abuso por vía oral, que normalmente también se lleva a cabo mediante una extracción en agua del principio activo. En el documento WO 031015531 se indican colorantes adecuados y las cantidades necesarias para el efecto disuasorio, y la exposición correspondiente se considera como parte de la presente exposición y se incorpora aquí como referencia.

35 Si la forma galénica según la invención contiene el componente (f) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, con esta adición de como mínimo una sustancia amarga se impide además el abuso por vía oral y/o nasal a causa del mal sabor que ésta da a la forma farmacéutica.

40 En el documento US-2003/0064099 A1 se dan a conocer sustancias amargas adecuadas y las cantidades a utilizar eficaces, y la exposición correspondiente se considera como exposición de la presente solicitud y se incorpora aquí como referencia. Como sustancias amargas adecuadas preferentes se mencionan: aceites aromáticos, preferentemente esencia de menta, aceite de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas frutales, preferentemente sustancias aromáticas de limón, naranja, lima, pomelo o mezclas de éstas, y/o benzoato de denatonio (Bitrex®). De forma especialmente preferente se utiliza benzoato de denatonio.

45 La forma galénica sólida según la invención es adecuada para la toma vía oral, vaginal o rectal, preferentemente por vía oral. Preferentemente no forma película.

50 La forma galénica según la invención se puede presentar en forma multiparticulada, preferentemente en forma de microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets, dado el caso introducidos en cápsulas o comprimidos en tabletas, preferentemente para la administración vía oral. Preferentemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño o una distribución de tamaño entre 0,1 y 3 mm, en especial entre 0,5 y 2 mm. Dependiendo de la forma galénica deseada, dado el caso también se utilizan las sustancias auxiliares (B) habituales para la formulación de la forma galénica.

55 La forma galénica sólida a prueba de abuso según la invención se obtiene preferentemente sin utilizar extrusoras, preferentemente mezclando los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) dado el caso presente, y también como mínimo uno de los otros componentes que impiden el abuso (a) - (f) dado el caso presentes, o, en caso necesario, mezclándolos por separado y añadiendo el componente (C) y en caso dado el componente (D), y después granulación de la o las mezclas resultantes, conformando éstas en la forma galénica mediante la aplicación de una fuerza, bajo la acción previa o simultánea de calor.

60 Este calentamiento y aplicación de fuerza para la producción de la forma galénica se lleva a cabo sin utilizar extrusoras.



La mezcla de los componentes (A), (B), (C) y en caso dado (D), y también los otros componentes (a) - (f) dado el caso presentes y en caso dado los componentes (C) y el componente (D) dado el caso presentes, tiene lugar eventualmente, en cada caso, en un aparato mezclador conocido por los especialistas. Por ejemplo, el aparato mezclador puede ser una mezcladora de rodillos, una mezcladora agitadora, una mezcladora de cizallamiento o una mezcladora de circulación forzada.

Preferentemente, la o las mezclas resultantes se conforman directamente en la forma galénica según la invención por aplicación de una fuerza, bajo la acción previa o simultánea de calor. Por ejemplo, la mezcla se puede conformar en tabletas mediante su compresión directa. En caso de una compresión directa en tabletas bajo la acción simultánea de calor, la mezcla a comprimir se calienta como mínimo hasta el punto de reblandecimiento del componente polimérico (C) y al mismo tiempo se comprime con ayuda de una herramienta para comprimir tabletas, es decir, un troquel inferior, superior y una matriz. En caso de una compresión directa en tabletas bajo la acción previa de calor y antes de la compresión en tabletas, el material a comprimir se calienta como mínimo hasta el punto de reblandecimiento del componente (C) y a continuación se comprime con ayuda de la herramienta para comprimir tabletas.

La mezcla resultante de los componentes (A), (B), (C) y en caso dado el componente (D) y también los componentes (a) a (f) dado el caso presentes, o la mezcla de como mínimo uno de estos componentes (a) a (f) con el componente (C), también se puede granular primero y a continuación conformar en la forma galénica según la invención por aplicación de una fuerza, bajo la acción previa o simultánea de calor.

La fuerza siempre se aplica hasta que la forma galénica ha adquirido una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.

La granulación se puede llevar a cabo por granulación en húmedo o por granulación en fusión, en granuladoras conocidas.

Cada uno de los pasos mencionados para la producción de la forma farmacéutica según la invención, en particular los de calentamiento y aplicación simultánea o posterior de fuerza, se llevan a cabo sin utilizar extrusoras.

En otra forma de realización preferente, la forma galénica según la invención se presenta como una tableta, una cápsula o como un sistema terapéutico osmótico oral (OROS), preferentemente en el caso de que esté presente al menos otro componente que impide el abuso (a) - (f).

Siempre que la forma galénica según la invención contenga los componentes (a) y/o (d) y/o (f), se ha de procurar que éstos estén formulados de tal modo o que presenten una dosificación tan baja que, en caso de una administración de la forma galénica conforme a lo prescrito, prácticamente no puedan desarrollar ningún efecto que perjudique al paciente o a la eficacia del principio activo.

Cuando la forma galénica según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación se ha de elegir de tal modo que no produzca ningún efecto negativo si se lleva a cabo una administración oral conforme a lo prescrito. Sin embargo, si la dosificación prevista se supera en caso de abuso, ello provoca náuseas o ganas de vomitar o mal sabor. Los especialistas pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares la cantidad correspondiente del componente (d) y/o (f) tolerable por el paciente en caso de una administración oral conforme a lo prescrito.

Sin embargo, si está prevista la utilización de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) para proteger la forma galénica según la invención independientemente de que ésta sea prácticamente imposible de pulverizar, dichos componentes se deberían utilizar preferentemente en una dosis lo suficientemente alta para que, en caso de una administración abusiva de la forma farmacéutica, provoquen un intenso efecto negativo en el sujeto abusador. Esto se logra preferentemente mediante una separación física entre como mínimo el o los principios activos y los componentes (c) y/o (d) y/o (f), de modo que el o los principios activos se encuentran en como mínimo una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en como mínimo una subunidad (Y), y los componentes (c), (d) y (f) no desarrollan su efecto durante la toma y/o en el cuerpo en caso de una administración conforme a lo prescrito y los demás componentes de la formulación, en particular los componentes (C) y en caso dado (D), son idénticos.

Si la forma galénica según la invención presenta como mínimo 2 de los componentes (c) y (d) o (f), éstos se pueden encontrar, en cada caso, en la misma subunidad (Y) o en subunidades (Y) diferentes. Preferentemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) y (f) se encuentran en una sola subunidad (Y).

En el sentido de la presente invención, las subunidades son formulaciones sólidas que, además de sustancias auxiliares habituales conocidas por los especialistas, contienen en cada caso el o los principios activos, como mínimo un polímero (C) y el componente (D) dado el caso presente y en caso dado como mínimo uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) dado el caso presentes, o en cada caso como mínimo un polímero (C) y en caso dado (D) y el o los antagonistas y/o el o los eméticos y/o el componente (e) y/o el componente (f) y en caso dado uno de los componentes (a) y/o (b) dado el caso presentes. En este contexto se ha de tener en cuenta que cada una de las subunidades mencionadas ha de ser formulada de acuerdo con el procedimiento arriba indicado.

Una ventaja esencial de la formulación separada de los principios activos de los componentes (c) o (d) o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma galénica según la invención consiste en que, cuando ésta se administra conforme

a lo prescrito, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no son liberados durante la toma y/o en el cuerpo, o sólo son liberados en cantidades tan pequeñas que no desarrollan ningún efecto perjudicial para el paciente o para el éxito de la terapia, o durante el paso por el cuerpo del paciente sólo son suministrados en lugares de liberación en los que no existe una resorción suficiente para que desarrollen su efecto. Preferentemente, en caso de una administración de la forma farmacéutica conforme a lo prescrito, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en el cuerpo del paciente o no son percibidos por éste.

Los especialistas entenderán que las condiciones arriba mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados en cada caso y de la formulación de las subunidades o de la forma galénica. La formulación óptima para cada forma galénica se puede determinar mediante sencillos ensayos preliminares. Lo decisivo es que las subunidades correspondientes contengan el polímero (C) y en caso dado el componente (D) y que hayan sido formuladas del modo arriba indicado.

Si contra todo pronóstico los abusadores logran triturar una forma galénica según la invención de este tipo, que presenta los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y), para abusar del principio activo, y pueden obtener un polvo que se extrae con un agente de extracción adecuado, junto con el principio activo también se obtienen los componentes (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) correspondientes en una forma en la que no se pueden separar de forma sencilla del principio activo, de modo que con la administración de la forma galénica manipulada, en particular en caso de una administración vía oral y/o parenteral, desarrollan su efecto durante la toma y/o en el cuerpo y provocan además el efecto negativo correspondiente al componente (c) y/o (d) y/o (f) en el sujeto abusador, o mediante la coloración le disuaden de intentar extraer el principio activo, con lo que se impide abusar de la forma farmacéutica.

La formulación de una forma galénica según la invención en la que existe una separación física del o los principios activos y los componentes (c), (d) y/o (e), preferentemente mediante la formulación en diferentes subunidades, se puede llevar a cabo de muchas formas, pudiendo las subunidades correspondientes estar dispuestas en cualquier disposición física entre sí en la forma galénica según la invención siempre que se satisfagan los requisitos arriba indicados para la liberación de los componentes (c) y/o (d).

Los especialistas entenderán que los componentes (a) y/o (b) dado el caso también presentes se pueden formular preferentemente tanto en las respectivas subunidades (X) e (Y) como en forma de subunidades independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y) en la forma galénica según la invención, siempre que el tipo de formulación no influya negativamente en la protección contra el abuso de la forma farmacéutica ni en la liberación del principio activo en caso de una administración conforme a lo prescrito, y que la formulación también incluya el polímero (C) y dado el caso (D) y sea llevada a cabo de acuerdo con el procedimiento arriba indicado para lograr la dureza necesaria.

En una realización preferente de la forma galénica según la invención, las subunidades (X) e (Y) se presentan en forma multiparticulada, siendo preferibles las microtabletas, microcápsulas, micropellets, granulados, esféroides, perlas o pellets, y tanto para la subunidad (X) como para la subunidad (Y) se elige la misma forma, es decir, la misma conformación, para que no sea posible separar la subunidad (X) de la (Y), por ejemplo mediante selección mecánica. Preferentemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño entre 0,1 y 3 mm, en especial de entre 0,5 y 2 mm.

Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada preferentemente también se pueden introducir en una cápsula o comprimir en una tableta, teniendo lugar las formulaciones finales correspondientes de tal modo que las subunidades (X) e (Y) también se mantengan en la forma farmacéutica resultante.

Subunidades multiparticuladas (X) e (Y) con una conformación idéntica tampoco deben distinguirse entre sí visualmente, para que el sujeto abusador no las pueda separar por simple selección. Esto se puede asegurar, por ejemplo, aplicando revestimientos idénticos, que además de esta función de igualación también pueden desempeñar otras funciones, por ejemplo la liberación retardada de uno o más principios activos o proveer de un acabado resistente a los jugos gástricos a las diferentes subunidades.

Las subunidades multiparticuladas también se pueden formular como una forma galénica oral a modo de suspensión espesa o suspensión, en medios de suspensión farmacéuticamente inocuos.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, las subunidades (X) e (Y) están dispuestas en forma de capas.

Para ello, las subunidades (X) e (Y) se disponen en la forma galénica según la invención en forma de capas preferentemente en posición vertical u horizontal entre sí, pudiendo haber, en cada caso, también una o más subunidades (X) en forma de capa y una o más subunidades (Y) en forma de capa en la forma galénica, de modo que, además de las ordenaciones de capas preferentes (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X), también entra en consideración cualquier otra ordenación de capas, en caso dado en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

También es preferente una forma galénica según la invención en la que la subunidad (Y) forma un núcleo completamente envuelto por la subunidad (X), pudiendo estar dispuesta una capa de separación (Z) entre estas dos capas. También es adecuada preferentemente la estructura correspondiente para las formas multiparticuladas arriba mencionadas, en cuyo caso las dos subunidades (X) e (Y) y también una capa de separación (Z) dado el caso presente, que ha de satisfacer el requisito de dureza según la invención, están formuladas en una sola forma multiparticulada. En otra

forma de realización preferente de la forma galénica según la invención, la subunidad (X) forma un núcleo envuelto por la subunidad (Y), presentando esta última como mínimo un canal que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma galénica.

- 5 La forma galénica según la invención puede presentar, en cada caso entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), una o más capas de separación (Z), dado el caso hinchables, preferentemente una, para separar físicamente la subunidad (X) de la subunidad (Y).

- 10 Si la forma galénica según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capa, y también una capa de separación (Z) dado el caso presente, en una disposición al menos en parte vertical u horizontal, preferentemente se presenta en forma de tableta o lámina.

- 15 En este contexto, en una forma de realización especialmente preferente, toda la superficie libre de la subunidad (Y) y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la o las subunidades (X), y en caso dado como mínimo una parte de la superficie libre de la o las capas de separación (Z) dado el caso presentes, pueden estar revestidas con una capa barrera (Z') que impide la liberación de los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa barrera (Z') también ha de satisfacer los requisitos de dureza según la invención.

- 20 También es especialmente preferente una forma de realización de la forma galénica según la invención que presenta una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y como mínimo una capa de empuje (p) dispuesta entre ellas, y en caso dado también una capa de separación (Z), y en la que todas las superficies libres de la estructura de capas, que consiste en las subunidades (X) e (Y), la capa de empuje y la capa de separación (Z) dado el caso presente, están provistas de un revestimiento semipermeable (E) que es permeable para un medio de liberación, es decir, normalmente un líquido fisiológico, pero esencialmente impermeable para el principio activo y para los componentes (c) y/o (d) y/o (f), presentando dicho revestimiento (E) como mínimo una abertura en la zona de la subunidad (X) para la liberación del principio activo.

- 30 Los especialistas conocen formas galénicas correspondientes, por ejemplo bajo la denominación de sistema terapéutico osmótico oral (OROS), al igual que los materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otros por los documentos US 4,612,008, US 4,765,898 y US 4,783,337. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran como parte de la exposición.

- 35 En otra forma de realización preferente, la subunidad (X) de la forma galénica según la invención tiene forma de tableta cuyo borde, y en caso dado una de las dos superficies de la base, están cubiertos por una capa barrera (Z') que contiene los componentes (c) y/o (d) y/o (f).

- 40 Los especialistas entenderán que las sustancias auxiliares de la o las subunidades (X) e (Y) y también de la o las capas de separación (Z) y/o de la o las capas de barrera (Z') dado el caso presentes, utilizadas para la formulación de la forma galénica según la invención, varían en función de su disposición en la forma galénica según la invención, el tipo de administración y también dependiendo del principio activo correspondiente de los componentes (a) y/o (b) y/o (c) dado el caso presentes y del componente (c) y/o (d) y/o (f). Los especialistas conocen los materiales que presentan las propiedades necesarias en cada caso.

- 45 Si la liberación de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) de la forma galénica según la invención se impide con ayuda de un revestimiento, preferentemente una capa barrera, la subunidad puede consistir en materiales habituales conocidos por los especialistas, siempre que contenga como mínimo un polímero (C) y en caso dado (D) para satisfacer el requisito de dureza de la forma galénica según la invención.

- 50 Si no está prevista una capa barrera (Z') adecuada para impedir la liberación de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades se han de elegir de modo que quede prácticamente excluida la liberación de los componentes (c) y/o (d) correspondientes de la subunidad (Y).

- 55 Para ello se utilizan preferentemente los materiales indicados más abajo, que también son adecuados para la formación de la capa barrera.

- Algunos materiales preferentes son aquellos seleccionados de entre el grupo que incluye alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebáico, preferentemente en una relación molar de 20:80 (disponibles en el mercado bajo la denominación Polifeprosan 20), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico y también sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilos halogenados, poliglicólicos, polisiloxanos y también poliuretanos y sus copolímeros.

- 65 Algunos materiales especialmente preferentes se seleccionan de entre el grupo que incluye metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (con un peso molecular bajo, medio o alto), acetatopropionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de sodio-celulosa, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poliisobutilo, metacrilato de polihexilo, metacrilato

de poliisodecilo, metacrilato de polilaurilo, metacrilato de polifenilo, acrilato de polimetilo, acrilato de poliisopropilo, acrilato de poliisobutilo, acrilato de polioctadecilo, polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, alcohol polivinílico, polivinil isobutil éter, acetato de polivinilo y cloruro de polivinilo.

Algunos copolímeros especialmente adecuados se seleccionan de entre el grupo que incluye copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico de peso molecular elevado, copolímeros de metil vinil éter y maleato de monoetilo, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico, y copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

Otros materiales especialmente adecuados para la formulación de la capa barrera son policaprolactona rellena de almidón (WO98/20073), poliésteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliésteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxialcanoatos, en particular polihidroxibutiratos, polihidroxi valeratos, caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1). Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran como parte de la exposición.

En caso dado, los materiales arriba mencionados se pueden mezclar con otras sustancias auxiliares habituales conocidas por los especialistas, seleccionadas preferentemente de entre el grupo que incluye plastificantes, lubricantes, antioxidantes, por ejemplo monoestearato de glicerina, derivados de triglicérido semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles, polialquilenglicoles y sus derivados.

Si la forma galénica según la invención presenta una capa de separación (Z'), ésta y la subunidad (Y) no revestida consisten preferentemente en los materiales arriba descritos para la capa barrera. Los especialistas entenderán que la liberación del principio activo o de los componentes (c) y/o (d) de la subunidad correspondiente también se puede controlar a través del espesor de la capa de separación.

La forma galénica según la invención presenta una liberación controlada del principio activo. En este contexto es adecuada preferentemente para una administración de 2 veces al día a los pacientes.

La forma galénica según la invención puede presentar uno o más principios activos de potencial abuso en una forma retardada como mínimo parcialmente, pudiendo lograrse la liberación retardada con ayuda de materiales y procedimientos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante el alojamiento del principio activo en una matriz retardante o mediante la aplicación de uno o más revestimientos retardantes. No obstante, el suministro del principio activo ha de estar controlado de tal modo que siempre se satisfagan los requisitos arriba indicados; por ejemplo, que en caso de una administración conforme a lo prescrito de la forma farmacéutica, el o los principios activos sean liberados prácticamente por completo antes de que los componentes (c) y/o (d) dado el caso presentes puedan desarrollar un efecto perjudicial. Además, la adición de materiales retardantes no ha de perjudicar a la dureza necesaria.

La liberación controlada desde la forma galénica según la invención se obtiene, preferentemente, gracias al alojamiento del principio activo en una matriz. Las sustancias auxiliares que sirven como materiales de matriz controlan la liberación del principio activo. Los materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales hidrófilos formadores de gel, en cuyo caso la liberación de principio activo tiene lugar fundamentalmente por difusión, o materiales hidrófobos, en cuyo caso la liberación del principio activo tiene lugar fundamentalmente por difusión a través de los poros de la matriz.

Como materiales de matriz se pueden utilizar los materiales hidrófilos fisiológicamente compatibles conocidos por los especialistas. Como materiales de matriz hidrófilos se utilizan preferentemente polímeros, en especial éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. De forma totalmente preferente, como materiales de matriz se utiliza etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

También son preferentes materiales de matriz hidrófobos tales como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o sus ésteres o éteres correspondientes, o mezclas de los mismos. De forma totalmente preferente, como materiales hidrófobos se utilizan monoglicéridos o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras o mezclas de los mismos.

También se pueden utilizar como materiales de matriz mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos arriba mencionados.

Además, los componentes (C) y el componente (D) dado el caso presente, que sirven para lograr la resistencia a la rotura necesaria según la invención de como mínimo 500 N, ya pueden servir también como materiales de matriz adicionales.

Si la forma galénica según la invención está prevista para una administración vía oral, también presenta preferentemente un revestimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del pH del entorno de liberación.

## ES 2 285 497 T3

Mediante este revestimiento se puede lograr que la forma galénica según la invención pase el tracto gástrico sin disolverse y no comience a liberar el principio activo hasta llegar al tracto intestinal. Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve para valores de pH entre 5 y 7,5.

- 5 Los especialistas conocen los materiales y procedimientos correspondientes para la liberación retardada de los principios activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo en "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera  
10 como parte de la exposición.

### *Método para determinar la resistencia a la rotura*

- Para comprobar si un material se puede utilizar como componente (C) o (D), el material se comprime en una  
15 tableta con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm con una fuerza de 150 N, a una temperatura correspondiente al menos al punto de reblandecimiento del material y determinada con ayuda de un diagrama DSC del material. Después se determina la resistencia a la rotura de las tabletas así producidas, de acuerdo con el método publicado en la Farmacopea Europea 1997, páginas 143, 144, método nº 2.9.8., para determinar la resistencia a la rotura de  
20 tabletas, utilizando los aparatos indicados más abajo. Como equipo para la medida se utiliza una máquina de prueba de materiales "Zwick Z 2.5", una máquina de prueba de materiales Fmax 2,5 kN con un recorrido de travesaño de como máximo 1.150 mm, que se ha de ajustar con un montaje con la ayuda de una columna y un husillo, un espacio de trabajo libre posterior de 100 mm y una velocidad de prueba regulable de entre 0,1 y 800 mm/min, y un *software*: testControl. Para la medida se utiliza un émbolo de piezas enroscables y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor  
25 de fuerza, Fmax. 1 kN, diámetro 8 mm, clase 0,5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según ISO 7500-1, con certificado de ensayo del fabricante M según DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) (todos ellos aparatos de la firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR2.5Th.D09 para la máquina de prueba, el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza y el número de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

- La Figura 1 muestra la medida de la resistencia a la rotura de una tableta, en particular el dispositivo de ajuste (6)  
30 de la tableta (4) utilizado para ello antes de la medida y durante la misma. Para ello, la tableta (4) se dispone entre la placa de presión superior (1) y la placa de presión inferior (3) del dispositivo para la aplicación de fuerza, que no está representado, con ayuda de dispositivos de sujeción de 2 piezas que se unen de forma fija con las placas de presión superior e inferior respectivamente después de ajustar la distancia (5) necesaria para el alojamiento y el centrado de  
35 la tableta a medir (no representados). Para ajustar la distancia (5), los dispositivos de sujeción de 2 piezas se pueden mover horizontalmente hacia afuera o hacia adentro en la placa sobre la que están dispuestos en cada caso.

- Las tabletas que no presentan ninguna rotura pero que en caso dado muestran una deformación plástica por la  
40 acción de la fuerza también se clasifican como resistentes a la rotura con la aplicación de una fuerza determinada.

- La resistencia a la rotura de las formas galénicas obtenidas según la invención se determina de acuerdo con el  
45 método de medida arriba indicado, comprobándose también para formas galénicas diferentes a las tabletas.

- La invención se explica más detalladamente a continuación con referencia a ejemplos. Estas explicaciones son  
45 únicamente ejemplos y no limitan la idea general de la invención.

### **Ejemplos**

- En diversos ejemplos se utilizó clorhidrato de tramadol como principio activo. Se utilizó clorhidrato de tramadol  
50 a pesar de que el tramadol no es un principio activo de abuso potencial, ya que no entra dentro de la legislación sobre narcóticos, pero facilita el trabajo experimental. Además, el tramadol es un representante de la clase opioide con una excelente solubilidad en agua.

### **Ejemplo 1**

55

Componentes	Por tableta	Carga total
Clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Peso total	300 mg	300 g

60

65

## ES 2 285 497 T3

El clorhidrato de tramadol y el polvo de óxido de polietileno se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Se calentó a 80°C en una cámara térmica una herramienta para comprimir tabletas con un troquel superior, un troquel inferior y una matriz para tabletas con un diámetro de 10 mm y un radio de convexidad de 8 mm. Con la herramienta calentada se comprimieron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo, manteniendo la presión de compactación durante como mínimo 15 segundos, mediante sujeción de la herramienta para comprimir tabletas, en un torno.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método indicado con los aparatos arriba descritos. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas.

La tableta no se pudo triturar con un martillo, ni tampoco con ayuda de un mortero y una mano de mortero.

La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó en un agitador de paletas planas según Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador era de 75 min<sup>-1</sup>. Al comienzo del análisis, cada tableta se introdujo en 600 ml de jugos gástricos sintéticos a un pH 1,2. Treinta minutos después, el valor pH se aumentó a 2,3 por adición de lejía, después de otros 90 minutos a un pH 6,5 y tras otros 60 minutos a un pH 7,2. La cantidad de principio activo liberada en cada caso después de un tiempo determinado que se encontraba en el medio de solución se determinó por espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
30 minutos	15%
240 minutos	52%
480 minutos	80%
720 minutos	99%

### Ejemplo 2

La mezcla de polvo del Ejemplo 1 se calentó a 80°C en porciones de 300 mg y se introdujo en la matriz de la herramienta para comprimir tabletas. A continuación se llevó a cabo la compresión. La tableta presenta las mismas propiedades que la tableta del Ejemplo 1.

### Ejemplo 3

Materia prima	Por tableta	Carga total
Clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Peso total	150 mg	300 g

El clorhidrato de tramadol y los componentes arriba indicados se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Se calentó a 80°C en una cámara térmica una herramienta para comprimir tabletas con un troquel superior, un troquel inferior y una matriz para tabletas con un diámetro de 7 mm. Con la herramienta calentada se comprimieron en cada caso 150 mg de la mezcla de polvo, manteniendo la presión de compactación durante como mínimo 15 segundos, mediante sujeción de la herramienta para comprimir tabletas, en un torno.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método indicado con ayuda de los aparatos arriba descritos. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas.

## ES 2 285 497 T3

La liberación *in vitro* del principio activo se determinó como en el Ejemplo 1, con el siguiente resultado:

Tiempo	Cantidad liberada
30 minutos	15%
240 minutos	62%
480 minutos	88%
720 minutos	99%

### Ejemplo 4

Materia prima	Por tableta	Carga total
Clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Xantano, NF	20 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 g

El clorhidrato de tramadol, el xantano y el óxido de polietileno se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Se calentó a 80°C en una cámara térmica una herramienta para comprimir tabletas con un troquel superior, un troquel inferior y una matriz para tabletas con un diámetro de 10 mm y un radio de convexidad de 8 mm. Con la herramienta calentada se comprimieron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo, manteniendo la presión de compactación durante como mínimo 15 segundos, mediante sujeción de la herramienta para comprimir tabletas, en un torno.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método indicado con ayuda de los aparatos arriba descritos. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas sufrieron una cierta deformación plástica.

La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó como en el Ejemplo 1, con el siguiente resultado:

Tiempo	Cantidad liberada
30 minutos	14%
240 minutos	54%
480 minutos	81%
720 minutos	99%

Las tabletas se pudieron cortar con un cuchillo en trozos con una longitud entre los bordes de hasta aproximadamente 2 mm. Sin embargo fue imposible triturarlas más hasta pulverización. Al mezclar los trozos con agua se formaba un gel muy viscoso. El gel difícilmente se podía hacer pasar a presión a través de una aguja para inyección de 0,9 mm. Al inyectar el gel en agua, no se mezclaba espontáneamente con ésta sino que seguía siendo visualmente distinguible.

## ES 2 285 497 T3

### Ejemplo 5

Materia prima	Por tableta	Carga total
Clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Xantano, NF	10 mg	20 g
Peso total	150 mg	300 g

El clorhidrato de tramadol, el xantano y el óxido de polietileno se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Se calentó a 90°C en una cámara térmica una herramienta para comprimir tabletas con un troquel superior, un troquel inferior y una matriz para tabletas oblongas de 10 mm de largo y 5 mm de ancho. Con la herramienta calentada se comprimieron en cada caso 150 mg de la mezcla de polvo, manteniendo la presión de compactación durante como mínimo 15 segundos, mediante sujeción de la herramienta para comprimir tabletas, en un torno.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método indicado con ayuda de los aparatos arriba descritos. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas. Las tabletas sufrieron una cierta deformación plástica.

La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó como en el Ejemplo 1, con el siguiente resultado:

Tiempo	Cantidad liberada
30 minutos	22%
120 minutos	50%
240 minutos	80%
360 minutos	90%
480 minutos	99%

Las tabletas se pudieron cortar en trocitos con una longitud entre los bordes de hasta aproximadamente 2 mm, pero no se pudieron pulverizar. Al mezclar los trozos con agua se formaba un gel muy viscoso. El gel difícilmente se podía hacer pasar a presión a través de una aguja para inyección de 0,9 mm. Al inyectar el gel en agua, no se mezclaba espontáneamente con ésta sino que seguía siendo visualmente distinguible.

### Ejemplo 6

Tal como se describe en el Ejemplo 1 se produjo una tableta con la siguiente composición:

Componentes	Por tableta	Carga total
Clorhidrato de oxicodona	20,0 mg	0,240 g
Xantano NF	20,0 mg	0,240 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Peso total	150,0 mg	1,800 g



## ES 2 285 497 T3

La liberación del principio activo se determinó de la siguiente manera:

La liberación *in vitro* del principio activo de la tableta se determinó en un aparato agitador de paletas planas según Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación era de 75 r.p.m. Como medio de liberación se utilizó el tampón de fosfato pH 6,8 descrito en USP. La cantidad de principio activo que se encontraba en el disolvente en cada tiempo de prueba se determinó por espectrofotometría.

Tiempo	Valor medio
0 minutos	0%
30 minutos	17%
240 minutos	61%
480 minutos	90%
720 minutos	101,1%

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó de acuerdo con el método indicado con ayuda de los aparatos arriba descritos. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura de las tabletas.

Las tabletas se pudieron cortar en trocitos con una longitud entre los bordes de hasta aproximadamente 2 mm, pero no se pudieron pulverizar. Al mezclar los trozos con agua se formaba un gel muy viscoso. El gel difícilmente se podía hacer pasar a presión a través de una aguja para inyección de 0,9 mm. Al inyectar el gel en agua, no se mezclaba espontáneamente con ésta sino que seguía siendo visualmente distinguible.

### Ejemplo 7

Componentes	Por tableta	Carga total
HCL de tramadol	100,0 mg	2,0 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroxipropilmetilcelulosa (Metholose 90 SH 100 000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,2 mg	0,004 g
Peso total	341,2 mg	6,824 g

La cantidad de BHT indicada se disolvió en etanol (96%), con lo que se obtuvo una solución etanólica al 7,7% (m/m). Ésta se mezcló con el óxido de polietileno y a continuación se secó durante 12 horas a 40°C. A esta mezcla seca se añadieron todos los demás componentes y se mezclaron durante 15 minutos en una mezcladora de caída libre.

La producción de las tabletas se llevó a cabo mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1. Se utilizaron troqueles redondos (diámetro 10 mm) con un radio de convexidad de 8 mm.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó mediante el método arriba descrito. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura. La tableta no se podía triturar con un martillo ni con ayuda de un mortero y mano de mortero.

La liberación *in vitro* del principio activo de la forma galénica se llevó a cabo de acuerdo con las indicaciones del Ejemplo 1 para determinar la liberación.

# ES 2 285 497 T3

Tiempo	Cantidad de principio activo liberado
30 minutos	17%
240 minutos	59%
480 minutos	86%
720 minutos	98%

## Ejemplo 8

Componentes	Por tableta	Carga total
HCL de tramadol	100,0 mg	2,0 g
Óxido de polietileno, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroxi-propil-metil-celulosa (Metholose 90 SH 100 000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Peso total	341,0 mg	6,82 g

Los componentes individuales se mezclaron durante 15 minutos en una mezcladora de caída libre. Las tabletas se produjeron como se describe en el Ejemplo 1 con una herramientas para comprimir tabletas caliente. Se utilizaron troqueles redondos (diámetro 10 mm) con un radio de convexidad de 8 mm.

La resistencia a la rotura de las tabletas se determinó mediante el método arriba indicado. Aplicando una fuerza de 500 N no se produjo ninguna rotura. La tableta no se podía triturar con un martillo ni con ayuda de un mortero y mano de mortero.

La liberación *in vitro* del principio activo del preparado se determinó tal como se indica en el Ejemplo 1.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberado
30 minutos	16%
240 minutos	57%
480 minutos	84%
720 minutos	96%

## REIVINDICACIONES

1. Forma galénica a prueba de abuso termoconformada sin extrusión que, además de uno o más principios activos de abuso potencial (A) y en caso dado sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles (B), también contiene como mínimo un polímero sintético o natural (C) y en caso dado como mínimo una cera (D), estando presentes los componentes (C) y en caso dado (D) en cantidades tales que la forma galénica presenta una resistencia a la rotura de como mínimo 500 N.
2. Forma galénica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque se presenta en forma de tabletas.
3. Forma galénica según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque como polímero (C) contiene como mínimo un polímero seleccionado de entre el grupo que incluye óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliácido, copolímeros y sus mezclas, preferentemente óxido de polietileno.
4. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el óxido de polietileno (C) presenta un peso molecular de como mínimo 0,5 millones.
5. Forma galénica según la reivindicación 4, **caracterizada** porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de como mínimo 1 millón.
6. Forma galénica según la reivindicación 5, **caracterizada** porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1-15 millones.
7. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque como cera (D) contiene como mínimo una cera natural, semisintética o sintética con un punto de reblandecimiento de al menos 60°C.
8. Forma galénica según la reivindicación 7, **caracterizada** porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.
9. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el principio activo (A) es como mínimo un principio activo seleccionado de entre el grupo que incluye opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
10. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque además presenta al menos uno de los siguientes componentes a) - f):
  - (a) como mínimo una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o faríngea;
  - (b) como mínimo un agente de aumento de viscosidad que forma un gel en un extracto obtenido a partir de la forma farmacéutica con ayuda de la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, gel que preferentemente sigue siendo distinguible visualmente al incorporarlo a otra cantidad de un líquido acuoso;
  - (c) como mínimo un antagonista para cada principio activo o principios activos de abuso potencial;
  - (d) como mínimo un emético;
  - (e) como mínimo un colorante como agente disuasorio;
  - (f) como mínimo una sustancia amarga.
11. Forma galénica según la reivindicación 10, **caracterizada** porque el componente (b) es al menos un agente de aumento de la viscosidad seleccionado de entre el grupo que incluye celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa de sodio (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa de sodio (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de cítricos o manzana (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C\*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma Gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), goma tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, tacamaca (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado Welan Gum (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®).
12. Forma galénica según la reivindicación 10 u 11, **caracterizada** porque el componente (c) es como mínimo un antagonista de opioides seleccionado de entre el grupo que incluye naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina y un compuesto correspondiente fisiológicamente compatible, principalmente una base, una sal o un solvato.

## ES 2 285 497 T3

13. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque contiene al menos un principio activo de liberación como mínimo parcialmente retardada.

14. Forma galénica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque cada uno de los principios activos de abuso potencial está dispuesto en una matriz retardante.

15. Forma galénica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque el componente (C) y/o el componente (D) dado el caso presente también sirven como material de matriz retardante.

16. Procedimiento para la producción de una forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque, sin utilizar extrusora,

se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) dado el caso presente y también se mezclan con ellos los componentes (a) a (f) dado el caso presentes o, en caso necesario, se mezclan por separado añadiendo el componente (C) y en caso dado (D),

y en caso dado después de granulación de la o las mezclas resultantes, éstas se conforman en la forma galénica mediante la aplicación de una fuerza, bajo la acción previa o simultánea de calor.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** porque la granulación se lleva a cabo por granulación en fusión o en húmedo.

18. Forma galénica según una de las reivindicaciones 1 a 15 que se puede obtener mediante el procedimiento según la reivindicación 16 ó 17.

FIGURA 1

